

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N° 102

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Nilla GAVRILENKO

Née le 16 septembre 1913, à Odessa (Russie)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 13 MAI 1942...1942

Recherches sur la mesure optique
de la coagulation sanguine

*Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale
et comparée de la Faculté de Médecine de Paris*

(Professeur Henri BÉNARD)

Président : M. Henri BENARD, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir-Delavigne

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

Nilla GAVRILENKO

Née le 16 septembre 1913, à Odessa (Russie)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1942

**Recherches sur la mesure optique
de la coagulation sanguine**

*Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale
et comparée de la Faculté de Médecine de Paris*

(Professeur Henri BÉNARD)

Président : M. Henri BENARD, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1942

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique Médicale	FIESSINGER.
	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
	HARVIER.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL - LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	CADENAT.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
Professeurs sans chaire	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)..	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN- TANO	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{re} GAUTHIER- VILLARS ...	Anatomie pathologique

MM.

DE GENNES ...	Pathologie médicale.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL .	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{re} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PÉTIT-DUTAIL- LIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHER	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN...	Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		DE GAUDART	
CHEVALLIER.		D'ALLAINES.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
LIAN.		MOURE.	
MOREAU.			
SÉZARY.			
MM.	}	Clinique obstétricale.	
ECALLE.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Qui m'ont poussée à faire mes études médicales et qui n'ont reculé devant aucun sacrifice pour assurer mon avenir.

Faible témoignage d'amour filial et de reconnaissance pour leur infini dévouement.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

S. M. GAVRILENKO

A MON FRERE (PRISONNIER)

Qui est pour moi le meilleur des amis.

En témoignage de ma très grande affection.

Puisse-t-il être bientôt parmi nous.

A MA TANTE S. A. GAVRILENKO

Médecin-Chef de la Clinique d'Ophtalmologie
de l'Hôpital d'Eupatoria

A MON ONCLE D. A. GAVRILENKO

Ingénieur des Eaux et Forêts à Buenos-Aires

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette
thèse et qui m'a guidée à chaque instant de ses
conseils.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de
ma profonde reconnaissance.*

AU DOCTEUR MARIE-LOUISE LEFORT

Medical Director of American Memorial Hospital de Reims
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a dirigé mes premiers pas dans la médecine et qui m'a donné chaque jour l'exemple de sa haute conscience professionnelle.

Qu'elle soit assurée ici de ma grande estime.

AU DOCTEUR MARGUERITE TISSIER

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui a bien voulu me guider dans l'étude des
expériences de ce travail.*

Toute ma gratitude.

AU DOCTEUR PIERRE CHATELAIN

Chef de Travaux pratiques
de la Faculté de Médecine de Nancy
Professeur de l'Ecole Dentaire de Nancy
Professeur de l'Institut d'Electrotechnique
et Mécanique appliquées de Nancy

*A qui va toute ma reconnaissance pour sa
collaboration et pour l'amitié qu'il m'a toujours
témoignée ainsi qu'aux miens.*

AUX DOCTEURS T. MELIK OGARIANOFF

ET V. RATHNER

*Qui m'ont toujours témoigné une grande
amitié.*

A MES AMIS

A MES MAITRES DE STAGES :

LE PROFESSEUR LENORMANT

LE PROFESSEUR CARNOT

LE PROFESSEUR GREGOIRE (*in memoriam*)

LE DOCTEUR L. RAMOND

LE PROFESSEUR RATHERY (*in memoriam*)

LE PROFESSEUR BAUDOUIN

A MES MAITRES D'EXTERNAT

LE PROFESSEUR LEVEUF

LE PROFESSEUR H. BENARD

LE PROFESSEUR MARION

LE PROFESSEUR ECALLE

LE PROFESSEUR ABRAMI

LE PROFESSEUR AUBERTIN

LE DOCTEUR MAY

INTRODUCTION

Le problème de la coagulation sanguine se pose fréquemment en clinique.

Bien des méthodes ont été mises en avant pour essayer de le résoudre.

C'est ainsi qu'on peut étudier la coagulation *in vivo* suivant l'épreuve de Duke : une plaie légère du lobule de l'oreille donne un suintement hémorragique qu'on recueille de trente secondes en trente secondes.

D'autres techniques envisagent la coagulation *in vitro*, mais la plupart de ces dernières ne fournissent qu'une évaluation globale du phénomène ou distinguent seulement, du reste très approximativement, le début et la fin de la coagulation.

Or la coagulation est un processus extrêmement complexe, mettant en jeu une série de facteurs dont les plus importants sont la thrombokinasé, la prothrombine, le fibrinogène, le calcium.

La thrombokinasé réagit sur la prothrombine, elle la transforme, à la faveur d'une fixation d'ions calciques, en thrombine.

Celle-ci provoque la transformation du fibrinogène en fibrine qui précipite et forme l'armature du caillot, tandis qu'une faible fraction résultant du déboulement du fibrinogène reste en solution.

Prothrombine + thrombokinasé + sels de chaux = thrombine
Thrombine + fibrinogène = fibrine + albumine soluble.

Le foie prend une part dans l'élaboration du fibrinogène ainsi que dans celle de la prothrombine. La formation de cette dernière implique l'intervention d'une vitamine spéciale, la vitamine K.

Quant à la thrombokinasé, elle prend naissance sous l'influence de la désintégration des plaquettes sanguines, des leucocytes et des différents éléments cellulaires baignés par le sang dans la zone de l'hémorragie.

La plupart des méthodes couramment utilisées pour la mesure de la coagulation sanguine *in vitro* donnent pour la coagulation normale une durée d'une dizaine de minutes. Ce chiffre correspond en réalité au temps que met la thrombokinasé à prendre naissance au niveau de ses éléments formateurs et à atteindre dans le sang un taux suffisant pour déclencher la coagulation. Ce taux réalisé, la prise en masse s'effectue très rapidement, en l'espace de quelques dizaines de secondes, et d'autant plus rapidement qu'il existe plus de thrombine, c'est-à-dire plus de prothrombine.

Les méthodes classiques de mesure de la coagulation sanguine fournissent donc surtout un temps de thrombokinasé. Il était intéressant de chercher une

technique permettant d'évaluer la quantité de prothrombine, donnée d'un intérêt capital puisque la prothrombine existe à l'état préformé dans le sang circulant, tandis que la thrombokinase provient surtout des éléments figurés des bords de la plaie, en quantité variable, suivant les conditions de l'hémorragie.

On sait que cette technique a été imaginée et mise au point par QUICK. Elle consiste à rendre tout d'abord le sang incoagulable par l'adjonction d'une quantité convenable d'oxalate de soude, à séparer le plasma, puis à ajouter à ce plasma un excès de thrombokinase en même temps qu'une proportion suffisante de sels de chaux.

Dans ces conditions la transformation de la prothrombine en thrombine se fait quasi instantanément et la durée de la coagulation plasmatique, pour une température donnée, ne dépend plus que de la quantité de prothrombine.

A l'état normal, pour une expérience conduite à une température de 37°, le « temps de prothrombine » est environ de 30 secondes.

Il résulte de ces considérations que le problème de la coagulation sanguine mérite d'être envisagé sous plusieurs incidences. La méthode d'étude idéale serait celle qui permet de dissocier dans le phénomène global ce qui revient à chaque facteur élémentaire.

Une méthode de ce genre a été proposée en France par LIAN, FRUMUSAN et SASSIER et reprise par MEUNIER. Elle consiste à enregistrer photométriquement

la coagulation dans des conditions que nous envisagerons plus loin, et à étudier le profil du diagramme ainsi obtenu comparativement à l'état pathologique et à l'état normal.

Nous avons pu nous-même, dans le service et dans le laboratoire du professeur BÉNARD, nous rendre compte de l'intérêt de cette méthode.

Ce sont les résultats que nous avons obtenus qui font l'objet de ce travail.

TECHNIQUE

Plusieurs techniques permettent de suivre photométriquement la coagulation du plasma.

KLINKE opère sur du plasma oxalaté après recalcification. L'auteur mesure à l'aide du photomètre de Zeiss le pouvoir dispersif du plasma en voie de coagulation.

Dans la méthode de LIAN, FRUMUSAN et SASSIER, le sang ne subit l'adjonction d'aucune substance étrangère, mais est reçu dans des récipients refroidis à zéro degré et portés immédiatement à la glacière. Le plasma est recueilli aussi rapidement que possible par centrifugation à basse température. Dans ces conditions le plasma reste liquide, mais il suffit de le reporter à la température de 18° à 19°, pour que spontanément il se prenne en masse. Les mesures photométriques sont faites sur ce plasma dilué et recalcifé.

Le phénomène s'accompagne d'une modification de l'opacité qui est appréciée et mesurée à l'aide de l'appareil de Vernes.

Enfin dans la technique de MEUNIER le sang est immédiatement additionné d'une proportion conve-

nable de citrate de soude et centrifugé. En ajoutant à ce plasma citaté du chlorure de calcium on provoque la coagulation, et l'opacification qui en résulte est enregistrée photométriquement à l'aide d'un appareil spécial à cellule photo-électrique.

La technique que nous avons suivie s'inspire à la fois de celle de LIAN et de celle de MEUNIER. Elle utilise comme dans la première le photomètre de Vernes, elle recourt comme dans la seconde à la citratisation du sang.

a) RECOLTE DU SANG ET CITRATATION.

Neuf centimètres cubes de sang sont recueillis par ponction veineuse et versés immédiatement dans un tube à centrifuger renfermant un centimètre cube de citrate de soude à 3 %. On assure le mélange et on centrifuge durant dix minutes à vitesse moyenne et l'on sépare immédiatement le plasma qui pourra ainsi attendre sans inconvénient plusieurs heures avant la mesure de la coagulation. Par contre il y a gros intérêt, comme nous le verrons, à centrifuger le sang et à décanter le plasma le plus rapidement possible, si l'on veut éviter la mise en liberté de produits de désintégration provenant des plaquettes et des leucocytes, susceptibles d'accélérer la coagulation dans les épreuves ultérieures.

b) RECALCIFICATION DU SANG.

Au moment même de la mesure, dans la cuve de l'appareil de Vernes, on recalcifie le plasma en mélangeant rapidement :

Plasma citraté	1 cc. »
Solution aqueuse de CaCl_2 an-	
hydre chimiquement pur.....	0 cc. 25
Eau physiologique à 8 p. 1.000....	3 cc. 75

Le plasma et les substances qui doivent être mélangés ont été portés préalablement, ainsi que la cuve, à la température de 18°.

Le moment exact du mélange constitue le temps zéro dans la mesure optique de la coagulation.

c) MESURE OPTIQUE DE L'OPACIFICATION.

Cette mesure est faite au photomètre de Vernes, en lumière verte, à partir du temps zéro, puis toutes les minutes ou mieux encore les demies minutes on réalise l'égalisation optique des deux plages de l'appareil et on note à chaque fois le chiffre correspondant du coin photométrique.

Sur un papier millimétrique on porte en abscisses à partir du temps zéro les temps en minutes ou demies minutes; et en ordonnées les valeurs de l'échelle photométrique.

On obtient ainsi un graphique photométrique de la coagulation ou suivant l'expression de LIAN, un photothrombogramme du plasma envisagé.

d) ASPECT NORMAL DU PHOTOTHROMBOGRAMME.

A l'état normal et en opérant dans les conditions sus-indiquées, la courbe photométrique de la coagulation affecte les dispositions d'un S allongé avec trois portions bien distinctes. Dans une première phase correspondant aux trois ou quatre premières minutes l'opacité reste faible et quasi invariable, puis rapidement la courbe se redresse pour prendre une direction très fortement ascendante et presque rectiligne. Au bout de deux ou trois minutes, parfois davantage, la courbe s'incurve à nouveau et prend une direction horizontale correspondant à la fin de la coagulation.

Schématiquement et en première approximation on peut admettre :

1° que le premier segment horizontal de la courbe correspond aux phénomènes préparatoires de la coagulation, c'est-à-dire à l'élaboration de la thrombine aux dépens de la prothrombine sous l'influence conjuguée de la thrombokinasé et du calcium;

2° que le second segment ou le segment ascendant est en rapport avec la précipitation rapidement progressive de la fibrine et correspond aux modifications corrélatives des propriétés optiques;

3° que le troisième segment horizontal indique la coagulation terminée.

En général la gélification complète permettant le renversement du tube correspond assez exactement à la portion terminale du diagramme photométrique.

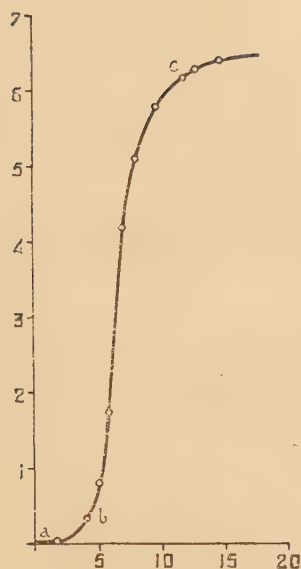


FIG. I. — FORME GÉNÉRALE DU DIAGRAMME PHOTOMÉTRIQUE DE LA COAGULATION.

— De *a* à *b* temps de latence correspondant à la formation de la thrombine par action de la thrombokinas sur la prothrombine en présence de sels de chaux.

— De *b* à *c* formation du coagulum par action de la thrombine sur le fibrinogène.

— Au delà de *c* coagulation terminée.

En abscisse, temps en minutes.

En ordonnées, déplacement du coin photométrique de l'appareil de Vernes.

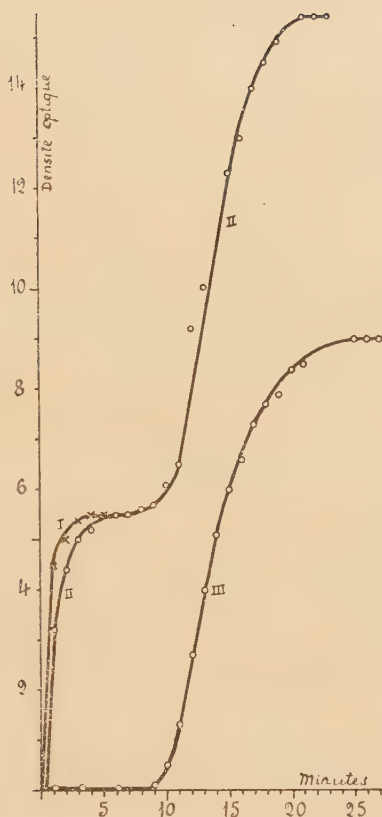


FIG. II. — COMPARAISON DES DIAGRAMMES PHOTOMÉTRIQUES DE COAGULATION D'UN PLASMA CITRATÉ, RECALCIFIÉ ET DU MÊME PLASMA OXALATÉ, RECALCIFIÉ.

I. Diagramme photométrique du précipité formé par l'adjonction du calcium à une solution d'oxalate dans les mêmes proportions que pour le diagramme II.

II. Diagramme de plasma oxalaté recalcifié.

— Aspect biphasique dû à la superposition de l'opacité du précipité d'oxalate de chaux et de l'opacité du coagulum fibrineux.

III. Diagramme photométrique du même plasma citraté recalcifié.

Les ordonnées de la courbe II sont très sensiblement égales à la somme des ordonnées des courbes III et I.

FACTEURS POUVANT INFLUENCER LA FORME DU PHOTOTHROMBOGRAMME

a) INFLUENCE DE LA TEMPERATURE

Une précaution capitale, si l'on veut comparer des diagrammes obtenus sur différents plasmas, est de mesurer la coagulation à une *température strictement définie*.

Cette condition n'est pas toujours facile à réaliser et cependant de faibles écarts de température modifient considérablement le photothrombogramme du même plasma.

La température optima est de 18°. Au-dessous de ce chiffre la courbe s'allonge dans le temps et sa hauteur augmente, autrement dit l'ordonnée maxima devient plus considérable. Des modifications inverses se produisent si l'on opère à des températures plus élevées.

La nécessité d'opérer à une température strictement définie constitue un inconvénient de la méthode. Mais nous avons pu éliminer dans nos recherches cette cause d'erreur en pratiquant nos mesures dans un laboratoire en sous-sol dont la température était fixe aux environs de 17°.

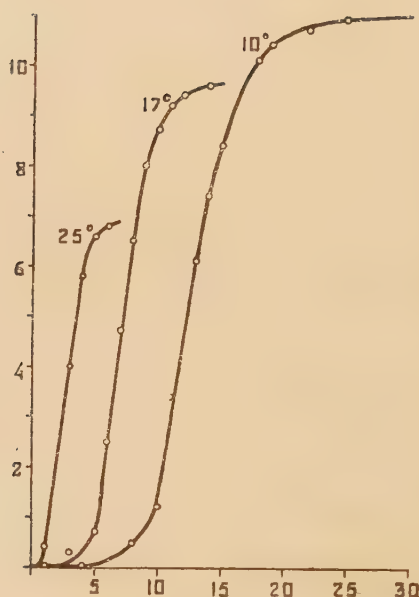


FIG. III. — INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE SUR LE DIAGRAMME PHOTOMÉTRIQUE DE LA COAGULATION.

— Diminution de la durée de la première phase.

— Diminution de la hauteur correspondant à la coagulation complète.

— Peu de modifications de l'inclinaison du segment correspondant à la deuxième phase.

En abscisse, temps en minutes.

En ordonnées, déplacement du coffr photométrique de l'appareil de Vernes.

Notons en passant que les variations de température agissent simultanément sur les différents segments du diagramme photométrique allongeant la durée de la phase initiale, augmentant la valeur de l'ordonnée maxima ou vice-versa.

C'est une notion que nous retrouverons ultérieurement, à savoir que les différents temps de la coagu-

lation sont solidaires les uns des autres. Toute modification apportée au premier temps retentit d'une façon plus ou moins notable sur les autres.

b) INFLUENCE DE LA THROMBOKINASE

Comme nous l'avons dit, le premier segment du diagramme photométrique correspond surtout à l'élaboration de la thrombine aux dépens de la prothrombine sous l'influence de la thrombokinasé et du calcium.

Il est intéressant de vérifier cette donnée en ajoutant artificiellement de la thrombokinasé sans modifier dans le milieu les quantités de prothrombine ni de calcium.

Nous avons pratiqué plusieurs recherches dans ce sens.

PREPARATION DE LA THROMBOKINASE.

Pour nous procurer la thrombokinasé, nous avons eu recours à la technique de QUICK et à la méthode de FERGUSSON.

MÉTHODE DE QUICK. — Cinq grammes de cerveau de chien sont soigneusement broyés au mortier. La bouillie ainsi obtenue est mise en suspension dans dix volumes d'eau physiologique et portée durant dix minutes au bain-marie à 56° (pour détruire la prothrombine). Cette émulsion (céphaline de QUICK) est très riche en thrombokinasé; elle se conserve pendant quelques jours à la glacière.

Au lieu d'opérer immédiatement l'incorporation de la bouillie de cerveau à l'eau physiologique on peut

dessécher la bouillie cérébrale en couches minces à 37° et ne la mettre en suspension qu'au moment de l'emploi pour la porter ensuite deux minutes à 56°.

Le cerveau desséché conserve sa richesse en thrombokinase pendant plusieurs mois.

MÉTHODE DE FERGUSSON. — La substance cérébrale subit un premier épuisement à l'alcool absolu puis à l'éther. Les deux solutions alcoolique et éthérée sont concentrées d'abord séparément puis après mélange. Le résidu de cette concentration est soumis à l'action d'un excès d'acétone qui précipite la substance active. Celle-ci est recueillie par centrifugation, lavée à l'alcool, dissoute dans l'éther et reprécipitée par un excès d'alcool absolu refroidi. Le précipité conservé à froid sous l'alcool est extrêmement riche en thrombokinase.

Nous avons surtout utilisé la méthode de QUICK et en particulier l'émulsion de bouillie cérébrale desséchée.

Nous avons comparé les diagrammes photométriques de la coagulation d'un plasma obtenu dans les conditions suivantes :

EXP.	PLASMA CITRATÉ	SOLUT. DE $CaCl_2$	EAU PHYSIOL.	CÉPHA- LINE
I	0 cc. 5	2 cc.	1 goutte	0
II	0 cc. 5	2 cc.	0	1 goutte

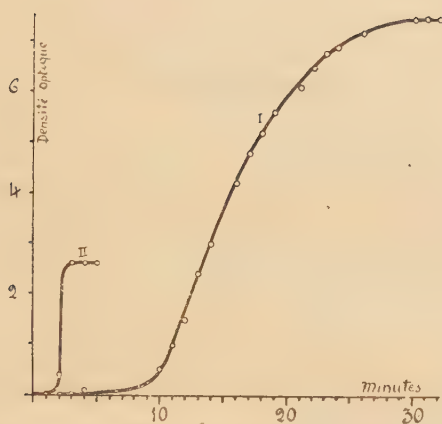


FIG. IV. — ACTION DE L'ADJONCTION DE THROMBOKINASE (CÉPHALINE EN PLASMA RECALCIFIÉ).

— Raccourcissement considérable du temps de latence.

— Diminution très notable de la hauteur correspondant à la hauteur totale.

En abscisse, temps en minutes.
En ordonnées, déplacement du coin photométrique de l'appareil de Vernes.

Comme on voit l'adjonction d'un excès de céphaline raccourcit considérablement la durée globale de la coagulation, elle diminue tout particulièrement la longueur du premier temps, c'est-à-dire la durée du premier segment du photothrombogramme, vraisemblablement en amenant, grâce au calcium présent, la transformation brutale de la prothrombine en thrombine. Parallèlement la hauteur de l'ordonnée maxima correspondant à la fin de la coagulation, se trouve considérablement diminuée.

Nous avons pu vérifier ces données en opérant non plus sur le plasma citraté recalcifié, mais en étudiant des mélanges artificiels de fibrinogène, de prothrombine et de céphaline.

Ici encore l'excès de céphaline a accéléré la coagulation mais diminué l'opacité du coagulum.

c) FACTEUR PROTHROMBINE

L'influence de la quantité de prothrombine sur l'allure du photothrombogramme est beaucoup plus difficile à mettre en évidence.

MEUNIER a proposé, pour déduire du diagramme la quantité de prothrombine, le rapport $\frac{\Delta t}{t}$ dans lequel t est la durée du premier segment du diagramme (segment horizontal) et Δt le temps nécessaire pour obtenir au-delà du temps t une valeur standard d'opacification (unité dans son échelle conventionnelle).

Nous avons essayé de vérifier le bien fondé de cette formule. Pour cela nous avons d'abord réalisé des milieux artificiellement enrichis en prothrombine.

PREPARATION DE LA PROTHROMBINE.

Nous avons utilisé des solutions de prothrombine obtenues suivant la technique de FERGUSSON, en débarrassant le plasma du fibrinogène par action de la chaleur.

Le plasma citraté est chauffé durant deux minutes à 52°. Après précipitation du fibrinogène, on filtre. Le filtrat peut être employé tel que, comme solution de prothrombine.

Pour obtenir des milieux plus riches on additionne le filtrat de son volume d'acétone. Le précipité renferme la prothrombine qu'il sera facile de mettre en solution dans l'eau physiologique légèrement bicar-

bonatée (quelques gouttes d'une solution à 4 % dans 5 cc. d'eau).

Le précipité de prothrombine est recueilli sur un papier filtre et desséché sur celui-ci. En découpant un fragment de ce papier imprégné de prothrombine et en le plaçant dans de l'eau chlorurée bicarbonatée, on reconstitue aisément une solution de prothrombine.

Afin d'être sûr de n'avoir dans nos milieux, soumis à la coagulation, que des quantités connues de prothrombine, nous avons débarrassé le plasma à l'étude de la prothrombine préexistante. Cette opération se fait facilement, en agitant durant un quart d'heure et à 37° le plasma citraté avec le dixième de son volume d'hydroxyde de magnésie. Celui-ci retient par adsorption la prothrombine en même temps qu'une certaine quantité de fibrinogène. Le plasma est ensuite centrifugé pour le débarrasser de l'hydroxyde de magnésie et des substances qui s'y sont fixées.

Au lieu de plasma déprothrombiné nous avons également utilisé des solutions artificielles de fibrinogène. Ces solutions se préparent de la façon suivante :

Le plasma citraté est tout d'abord dilué par deux volumes d'eau chlorurée. Quinze centimètres cubes de cette solution sont additionnés de cinq centimètres cubes de sulfate d'ammonium à saturation, refroidi. On maintient ce contact à la température voisine de 0° pendant trois ou quatre heures et on sépare le précipité par centrifugation. Celui-ci est redissous dans 15 cc. d'eau chlorurée. On obtient ainsi une

solution de fibrinogène qu'on pourra purifier par de nouvelles précipitations et redissolutions successives.

Munie de ces différents éléments, nous avons pratiqué les mélanges suivants :

FIBRI.	PROTH. (1) AJOUTÉE	CÉPH.	EAU DIST.	TEMPS DE COAG.	ORDONNÉE MAX.	$\frac{\Delta t}{t}$ (2)
0,5	0,cc.1	0,cc.1	0,cc.3	12'	5	1,3
0,cc.5	0,cc.2	0,cc.1	0,cc.2	10'	4,60	1,12
0,cc.5	0,cc.4	0,cc.1	0	9'	4,20	0,55
0,cc.5	0	0,cc.1	0,cc.4	38'	6,80	0,70
0,cc.5	0	0	0,cc.5	58'	8,50	1,55
0,cc.5	0,cc.1	0,cc.1	0,cc.3	14'	1,60	0,14
0,cc.5	0,33.2	0,cc.1	0,cc.2	8'	1,20	0,10
V	V	V	0	4'	1,20	1
V	III	V	II	6'	1,50	1,35
V	I	V	IV	8'	2,40	0,50
V	I	V	IV	15'	3,60	2,22
V	III	V	II	8'	1,80	1,90
V	V	V	0	4'	1,70	0,50
V	V	V	0	5'	1,40	0,80
V	I 1/15	V	IV	23'	4,20	1,85

Sur chacun des diagrammes correspondant à ces différentes expériences nous avons établi le rapport

de MEUNIER $\frac{\Delta t}{t}$. Les valeurs de ce rapport sont loin de

(1) La séparation du fibrinogène entraîne toujours une faible quantité de prothrombine et de thrombokinasé, ce qui explique la coagulation lente et spontanée de la solution de fibrinogène.

(2) Les valeurs de $\frac{\Delta t}{t}$ sont à comparer dans une même expérience et non d'une expérience à l'autre. Δt est le temps correspondant à une même fraction (1/3) de l'ordonnée maxima.

se montrer proportionnelles aux quantités de prothrombine introduites dans chaque mélange.

Il est vrai que ces expériences sont d'une conduite particulièrement difficile. Les techniques utilisées aussi bien pour la séparation de la prothrombine que pour celle du fibrinogène sont imparfaites, non strictement spécifiques.

Aussi avons-nous cherché à aborder le problème qui nous occupe d'une façon différente.

Nous avons vu que sans rien changer à la composition du milieu coagulable on pouvait, en opérant à telle ou telle température, modifier profondément l'allure du photothrombogramme.

A chaque température correspond, pour un même plasma recalcifié, une courbe différente bien que les quantités de thrombokinasé, de prothrombine, de calcium, de fibrinogène aient été par définition rigoureusement les mêmes. Il est intéressant de rechercher si le rapport conserve sur ces différentes courbes une valeur toujours égale représentative d'une seule et même quantité de prothrombine.

En fait, dans nos expériences, ce rapport ne s'est pas montré invariable et a subi des modifications importantes.

Nous avons trouvé en effet des chiffres conventionnels de :

EXP.	TEMPÉ- RATURE	ORDONNÉE MAXIMA	TEMPS DE COAG. TOTAL	$\frac{\Delta t}{t}$
I	10°	11	34'	2,80
	17°	9,80	14'	2,10
	25°	6,80	6'	1,20
II	16°	4,20	28'	0,80
	25°	3,40	13'	0,57
III	12°	8,30	32'	0,44
	17°	7,50	20'	0,32
	25°	5,80	14'	0,37
IV	17°5	4,80	24'	0,25
	25°	3,50	12'	0,04
V	13°	6	37'	0,43
	17°	5,50	27'	0,72
	25°	3,50	10'	0,05
VI	5°	3	36'	1,04
	18°	1,80	8'	0,37
	40°	1	5'	0,25

Ces modifications du rapport $\frac{\Delta t}{t}$ ne sont donc pas favorables à l'hypothèse formulée par MEUNIER.

Dans une autre série de recherches nous avons, pour un même plasma et pour une même température d'expérience, modifié le profil du photothrombogramme par l'adjonction de céphaline et mesuré pour

chaque courbe le rapport $\frac{\Delta t}{t}$. Malgré de grosses variations de t , le rapport $\frac{\Delta t}{t}$ n'a subi que peu de changement.

RAPPORT DE MEUNIER $\frac{\Delta t}{t}$
 VARIATION DU RAPPORT AVEC L'ACTION
 DE LA CEPHALINE

PLASMA	TEMPÉRATURE DE MESURE	$\frac{\Delta t}{t}$	
		PLASMA	PLASMA + CÉPHALINE
1	16°	0,85	2,50
2		0,95	0,05
3		0,83	0,20
4		0,50	0,50
5		0,80	0,50
6	17°	0,30	0,13
7		0,70	0,12
8		0,50	2,50
9		1,50	0,01
10		1,16	1,50
11		0,38	0,38
12	18°	0,23	0,56
13		0,45	0,50
14		0,45	0,33
15		0,35	0,15
16		0,71	0,55
17		0,53	0,01
18		0,46	0,01
19		0,90	0,50
20		0,23	0,50
21	19°	0,23	0,50
22		1,25	0,25
23		0,80	1
24		0,30	0,40

Plasma citraté 0 cc. 5

Plasma citraté 0 cc. 5 + une goutte de céphaline concentrée de Quick.

Enfin, en nous adressant à des sérums différents,

nous avons rapproché la valeur du rapport $\frac{\Delta t}{t}$ du

chiffre de prothrombine fourni directement sur un autre échantillon du même sang par la méthode de QUICK.

On sait que cette méthode consiste à mélanger rapidement dans un tube à centrifuger :

Sérum citraté 0 cc. 1

Céphaline 0 cc. 1

Chlorure de calcium..... 0 cc. 1

à porter ce mélange au bain-marie à 37° et à mesurer au chronomètre le temps qui s'écoule jusqu'à la prise en masse permettant le renversement du tube. Ce temps est normalement d'une vingtaine de secondes. Il augmente au prorata du déficit en pro-

thrombine suivant la formule : $t = a + \frac{k}{y}$ dans laquelle t est la durée de la coagulation, y la concentration en thrombine, a et k des constantes.

Malheureusement, malgré des déterminations assez nombreuses, nous n'avons pas réussi à trouver chez nos malades des taux assez différents de prothrombine pour pouvoir juger de la valeur pratique du rapport, comme exprimant sur le photothrombogramme la quantité de prothrombine.

d) FACTEUR FIBRINOGENE

Les ordonnées du photothrombogramme correspondant à l'opacité du milieu en voie de coagulation, on pouvait se demander si l'ordonnée maxima marquant la fin de la coagulation ne fournissait pas la mesure de la quantité de fibrinogène présent dans le plasma citraté.

En fait, l'ordonnée maxima augmente lorsque, *toutes conditions restant égales par ailleurs*, on accroît la quantité de fibrinogène.

Mais d'une façon générale le dosage optique du fibrinogène est rendu difficile par la teneur variable des plasmas en céphaline et en prothrombine. Il suffit en effet d'augmenter ou de diminuer artificiellement dans un plasma la quantité de céphaline ou de prothrombine pour modifier considérablement la hauteur maxima du photothrombogramme alors que la quantité de fibrinogène n'a pas varié.

VARIATION DE L'ORDONNÉE MAXIMA AVEC L'ACTION DE LA CEPHALINE.

PLASMA	TEMPÉRATURE DE MESURE	TEMPS DE COAG.		ORD. MAX.	
		P. (1)	P.+C. (2)	P. (1)	P.+C. (2)
1	16°	26'	5'	4,20	2,40
2		32'	5'	6,30	3
3	17°	15'	5'	3,90	1,80
4	12°	12'	3'	3,10	1,60
5		30'	5'	10,80	5,40
6		16'	6'	8,20	4,80
7	18°	40'	5'	7,20	4,10
8		20'	3'	5,30	0,90
9		30'	3'	7,50	2,60
10		25'	5'	6,60	2,90
11		24'	4'	5,50	2,20
12		26'	4'	6,30	2,50
13		20'	4'	1,50	0,40
14		12'	3'	4,20	2,30
15	19°	27'	4'	5,90	2,20
16		25'	4'	3,80	2,20
17		18'	4'	4,70	2
18	20°	22'	5'	2,20	1
19		21'	4'	11,30	5,20
20		19'	3'	1,20	0,75

(1) P. = Plasma citraté 0 cc. 5.

(2) P. + C. = Plasma citraté 0 cc. 5 + une goutte de céphaline concentrée de Quick.

Comme on le voit, pour une même valeur de fibrinogène, les ordonnées maxima ont varié suivant la quantité de céphaline du simple au double (par exemple, expérience 2, variation de 6,30 à 3).

De grosses variations également de l'ordonnée maxima sont commandées par la température à laquelle s'effectue la coagulation (voir tableau, p. 30).

Ces différentes remarques sont donc peu favorables au dosage optique de la quantité de fibrinogène du plasma sanguin.

En nous plaçant dans des conditions aussi uniformes que possible de température (laboratoire en sous-sol), en opérant d'autre part en présence d'un excès de céphaline nous avons essayé de réduire au minimum les causes d'erreur, mais, même avec ces précautions, il est difficile de conclure de l'opacité du coagulum à la teneur du plasma en fibrinogène.

Pour s'en convaincre il suffit de comparer les ordonnées maxima du photothrombogramme et les résultats directs fournis par la méthode pondérale.

Pour doser le fibrinogène, nous avons employé la méthode proposée par LIAN et ses collaborateurs.

Cinq centimètres cubes de plasma citraté sont additionnés d'une solution de chlorure de calcium et abandonnés à la coagulation. Le coagulum en est séparé par filtration sur un morceau de toile, lavé à l'eau courante puis à l'eau distillée; on le détache alors de son support de toile, on le sèche à 120° durant cinq à six heures et une fois refroidi on le

pèse à la balance de précision. Les résultats sont rapportés au litre de plasma.

Le tableau suivant rapproche pour un même plasma les valeurs de l'ordonnée maxima du photothrombogramme et de la pesée directe.

MALADIES	T.C.	T° E.	D.M.	F.	RAPP. (1)
Pneumonie 39°	20'	19°	26	10	0,38
»	19'	18°	26,80	19,40	0,35
»	23'	18°	27	10,60	0,39
»	36'	18°	19,70	6,60	0,33
»	50'	16°	20	6,50	0,32
»	40'	14°	32	9,80	0,30
»	42'	11°	31	9,80	0,31
»	36'	11°	28	9,50	0,33
Lobite.	29'	12°	15,50	5,40	0,34
R.A.A. Poussée.	14'	17°	10,60	6,20	0,39
»	30'	17°	10,80	6,20	0,39
»	30'	17°	24,50	8,80	0,36
»	30'	16°	10,80	6,20	0,34
Grippe.	32'	12°	5,40	1,33	0,24
Epistaxis.	10'	18°	7,10	2	0,28
Anémie.	30'	14°	8,40	2	0,23
Sclérose pulmonaire ..	44'	18°	5,80	2	0,34
Tub. rénale.	18'	16°	4,50	1,80	0,40
Hypertension.	22'	18°	10,80	3,10	0,28
»	20'	18°	14,80	4,80	0,31
»	38'	11°	10,60	2,40	0,22
Cardiopathie.	15'	17°	3,90	0,80	0,26
Artérite diab.	38'	17°	18,40	4,80	0,26
Lumbago.	30'	18°	7,50	2,70	0,36
Epilepsie.	24'	17°	7,70	3	0,39
Ascite améliorée.	37'	17°	8,90	2,80	0,31

(1) T.C. = temps de coagulation.

T° E. = température de l'expérience.

D.M. = densité maxima.

F. = fibrine mesurée pondéralement en grammes par litre de plasma.

RAPP. = fibrine en grammes sur densité maxima.

MALADIES	T.C.	T° E.	D.M.	F.	RAPP.
Purpura amélioré	38'		6,40	2,30	0,36
Pneumonie	36'	11°	12	5,40	0,45
» 39°	17'	21°	22	9,60	0,43
» 39°	20'	18°	18,50	8,70	0,47
Pleurésie à pneumo 39°	20'	18°	13,40	6,60	0,49
Bronchite.	25'	18°	6,60	3,20	0,48
R.A.A.	24'	17°	18,20	7,60	0,47
R.A. à gono.	23'	16°	12,10	5,20	0,42
Cardiopathie.	22'	16°	12	5,40	0,45
»	13'	17°	9,60	4,60	0,48
Hypertension.	12'	18°	9,40	4	0,42
Tabès.	11'	18°	5	2,40	0,48
Ictère grave 40°	32'	18°	6,70	3,20	0,47
Ictère hémol. amélioré.	23'	17°	4,60	2,20	0,48
Anémie post-hémorr. .	24'	18°	11,10	5	0,45
Cirrhose.	15'	17°	3,90	1,60	0,41
Tuberculose pulm. 38°.	24'	17°	13	5,70	0,44
Péritonite bacill.	21'	16°	8,20	3,60	0,44
Typhoïde.	28'	17°	8,40	3,70	0,44
Néo-gastrique.	28'	16°	10	4,55	0,45
Paraplégie.	12'	17°	3,10	1,30	0,42
Epistaxis (perforation de la cloison)	18'	18°	5,80	2,80	0,48
Phlébite.	28'	17°	5,60	2,80	0,50
Asthénie.	28'	17°	14,80	7	0,44
Pneumonie	40'	12°	9,10	5,50	0,60
»	15'	21°	8,70	5,90	0,56
»	26'	14°	9	5,10	0,56
Tabès.	12'		6	3,30	0,55
Cardiopathie 38°	15'	19°	6,10	3,60	0,59
Cirrhose cardiaque....	25'	18°	3,70	2,10	0,56
Polynévrite.	29'	18°	4,30	2,50	0,58
Artérite diab.	25'	18°	11	6,50	0,59
Asthénie.	18'	18°	6,60	3,60	0,55
Epistaxis.	15'	18°	5,80	3	0,51
Syphilis en traitement.	24'	17°	4,80	2,60	0,54
R.A.A. Poussée	19'	17°	8,30	4,80	0,58
Amélioré.	25'		14,80	7,80	0,53
»	23'	17°	5	2,60	0,52
»	19'	16°	8,30	4,80	0,58
»	30'	16°	10,80	6,20	0,57

MALADIES	T.C.	T° E.	D.M.	F.	RAPP.
Ictère grave avec pous- sée inflammatoire. . .	22'	16°	10	5,60	0,56
Eruption staphylococc.	28'	16°	6,20	3,22	0,51
Abcès de la fesse....	25'	17°	7,70	3,90	0,51
Urémie.	23'	17°	8,30	6,60	0,55
Pneumonie.	13'	11°	8	5,90	0,64
»	16'	18°	9	6	0,66
Tuberculose pulm. 39°.	15'	18°	6,40	4	0,62
Angine.	17'	18°	8	5,20	0,65
Tabès.	9'	21°	4,20	2,60	0,62
Cachexie.	24'	18°	4,50	3	0,66
Urémie.	22'	21°	6	4	0,60
Intoxication chimique..	16'	17°	8,20	5,20	0,63
Typhoïde.	12'	20°	5,90	3,60	0,69
Ictères.	14'	21°	3,80	2,40	0,63
»	12'	21°	2,80	2	0,66
»	10'	21°	4,60	3,20	0,69
Ictère grave.	15'	16°	2,50	1,60	0,64
Spiroc. ict. hémorr...	23'	19°	7,80	5,40	0,69
Purpura au début....	47'	17°	4,80	3	0,61
Ancien paludéen. . . .	20'	21°	12	8,20	0,68
Tuberculose rénale....	8'	20°	4,40	3,30	0,75
Lobite pulm.....	12'	20°	5,20	3,70	0,71
R.A.A.	12'	19°	7,20	5,40	0,75
	21'	18°	5,40	3,90	0,72
Abcès du poumon....	16'	17°	5	3,60	0,72
Hématémèse.	16'	17°	6,20	4,60	0,74
	12'	17°	4,40	3,10	0,75
Cirrhose.	24'	18°	1,90	1,40	0,73
Tuberculose hépatique avec ascite.....	48'	16°	3,50	2,60	0,74
Ictère hémolytique....	12'		4,20	3,20	0,76
Paraplégie.	12'	17°	3,10	2,30	0,74
Syphilis en traitement.	14'	17°	4	2,80	0,70
Cirrhose	28'	17°	4,20	3,40	0,81
»	13'	19°	1,80	2,40	1,33
»	17'	18°	6,20	5	0,80
»	22'	17°	1,60	2,20	1,37
»	27'	12°	1,80	2,45	1,36
»	19'	20°	1,40	1,80	1,27
»	22'	18°	2,20	2,40	1,09

MALADIES	T.C.	T° E.	D.M.	F.	RAPP.
Cirrhose avec anémie..	22'	17°	1,60	2,20	1,35
Anémie avec 38°.....	10'	19°	3,30	3,40	1,03
Ictères	24'	10°	2,30	2,60	1,13
»	6'		3,30	3,20	0,97
»	30'		1	2,40	2,40
»	30'		2,50	2,70	1,07
»	8'	18°	1,60	2,80	1,75
Ictère prolongé.....	15'	17°	1,40	2,40	1,70
Ictère grave.....	24'	16°	2,30	2,30	1
»	26'	16°	2,30	2,30	1
Spiroc. ict. hémorr....	23'	17°	3,70	3,60	0,97
Néo second. du foie....	7'	17°	5,10	4,30	0,84
Intoxication.	13'	17°	4,70	4,10	0,93
Syphilis nerveuse....	34'	17°	3,40	3	0,88
Paraplégie.	12'	17°	3,10	3,80	1,20
Phlébite à 38°.....	13'	19°	3,90	4,30	1,10
Hypertension.	27'	17°	5,30	4,80	0,90
»	17'	19°	4,10	5	1,25
»	26'		2,80	2,50	0,89
»	14'	16°	3,80	3,40	0,89
Pleurésie.	9'	19°	1,20	1,80	1,50
Sclérose pulmonaire...	32'	10°	2,80	2,80	1
Asthénie.	13'	17°	4,70	4	0,85
Cardiopathie.	14'	17°	3,80	3,40	0,89
Ancien paludéen.....	12'	21°	2,90	3	1,03

Comme on le voit, la concordance entre les résultats pondéraux et la mesure optique est loin d'être satisfaisante.

Même en ne considérant que les déterminations effectuées à la même température, on trouve pour le rapport $\frac{\text{ordonnée maxima}}{\text{fibrine}}$ des écarts considérables allant fréquemment du simple au double et parfois même du simple au triple ou au quintuple.

Le dosage du fibrinogène plasmatique présentant, comme l'a montré LIAN, un grand intérêt pratique, surtout comme élément de pronostic, il conviendra de recourir à la pesée directe pour sa détermination.

APPLICATION A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

Nous avons appliqué la méthode du photothrombogramme à l'étude de quelques maladies les plus courantes.

PNEUMONIE

Nous avons eu l'occasion d'observer à différentes phases de leur évolution huit pneumonies terminées toutes par guérison.

Bien que les déterminations n'aient pas été faites dans des conditions uniformes de température, nous croyons pouvoir dégager de nos chiffres les conclusions suivantes :

A la période d'état, en pleine évolution fébrile, on note une augmentation du fibrinogène se traduisant par une élévation anormale de l'ordonnée maxima du photothrombogramme. Cette augmentation du fibrinogène s'est trouvée chaque fois vérifiée par la méthode pondérale directe.

C'est ainsi que, dans une de nos observations, le taux de fibrinogène atteignait 8 gr. 70 et 9 gr. 50 par litre de plasma au cinquième et au septième jour.

Sitôt après la défervescence, on note une baisse considérable du fibrinogène qui, chez les sujets précédents, tombait à 5 gr. 10 et 3 gr. 50 les seizième et vingt-sixième jours.

Chez quelques malades le fibrinogène peut descendre transitoirement au-dessous de la valeur normale pour remonter ensuite plus ou moins rapidement au taux physiologique.

Parallèlement à la modification du taux du fibrinogène on note des variations du temps correspondant à la phase latente de la coagulation (premier segment horizontal de la courbe). Mais ces variations restent légères par rapport à celles de la quantité de fibrinogène.

D'une façon générale on peut dire que t augmente tandis que le fibrinogène diminue d'une façon considérable.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

Nous avons suivi durant deux mois un malade atteint de rhumatisme articulaire aigu. Entré à l'hôpital en pleine poussée de fluxion articulaire avec température à 38°, ce malade présentait, le 15 septembre 1941, un taux de fibrinogène donnant une ordonnée très élevée au photothrombogramme : 18,20 à l'appareil de Vernes et 7 gr. 60 par litre de plasma, à la détermination pondérale.

Le temps t est difficile à lire sur cette courbe qui ne prend une direction rectiligne et presque verticale qu'à partir de la 9^e minute.

Deux jours plus tard, le 17 septembre, une amélioration clinique était déjà manifeste. La température est à 37°. L'articulation du poignet est devenue libre. Il persiste seulement un peu de douleur au niveau des épaules sans gonflement appréciable ni rougeur.

Parallèlement le photothrombogramme montre de profondes modifications. L'ordonnée maxima n'atteint plus que 10,60 à l'appareil de Vernes pour une quantité de fibrine de 6 gr. 20 par litre de plasma mesurée pondéralement. Au bout de cinq minutes et demie déjà la courbe a une direction franchement ascendante presque parallèle à celle du diagramme précédent.

Six jours plus tard, le 23 septembre 1941, l'amélioration clinique se confirme tandis que le taux du fibrinogène subit encore une notable diminution (4 gr. 80 pour mille).

Mais au bout de quarante-huit heures une nouvelle poussée articulaire se dessine. La température remonte à 38°, un nouveau photothrombogramme montre une augmentation de l'ordonnée maxima à 10,80 à l'appareil de Vernes.

Le 7 octobre de nouvelles fluxions articulaires surviennent tandis que la température monte à 39°, l'ordonnée maxima du photothrombogramme atteint 24,50 avec une ascension presque rectiligne de la courbe à partir de six minutes et demie. Le dosage pondéral du fibrinogène donne 8 gr. 90 par litre de plasma.

Trois jours plus tard, le 10 octobre, les poussées articulaires entrent en régression tandis que le fibrinogène tombe à 7 gr. 80 pour mille et l'ordonnée maxima à 14,80. Au bout de deux semaines le malade est pratiquement guéri, l'ordonnée maxima du photothrombogramme de coagulation tombe à 6,50 unités de l'échelle de Vernes, avec temps t de six minutes.

La guérison se maintient par la suite malgré quelques troubles intestinaux accidentels.

Le 15 novembre, le taux de fibrinogène plasmatique est de 2 gr. 60 par litre, c'est-à-dire notablement inférieur à la normale. Nous n'avons pas pratiqué de déterminations ultérieures. Ainsi donc, durant une longue période de deux mois, les modifications de l'allure du photothrombogramme ont étroitement suivi les diverses phases évolutives du rhumatisme articulaire aigu, le fibrinogène augmentant nettement à l'occasion des poussées articulaires pour redescendre durant les phases de rémission ou avec la guérison.

ICTERES

L'évolution d'un ictère spirochétosique nous a permis de suivre les modifications du photothrombogramme et du taux du fibrinogène.

Pour des raisons indépendantes de notre volonté nous n'avons pu faire notre premier examen qu'en période de rémission au dix-neuvième jour de la maladie, le sujet étant en pleine période d'apyrexie. A cette date le temps de latence t était de quatre

minutes, la partie moyenne du diagramme était légèrement oblique sur la verticale avec une incurvation à sa partie terminale correspondant à une durée totale de la coagulation de vingt-trois minutes. Le taux du fibrinogène mesuré pondéralement atteignit 5 gr. 40 par litre de plasma.

Trois jours plus tard (le 6 juillet 1941), la température remontait à 39° accompagnée d'une reprise de myalgies et de phénomènes méningés. Un nouveau photothrombogramme montrait un temps de latence t de cinq minutes, une ascension de la partie moyenne de la courbe presque verticale, la coagulation complète étant obtenue à la treizième minute. Le taux du fibrinogène atteignit 6 gr. par litre. Des chiffres très comparables furent trouvés le 31 juillet alors que la température se maintenait encore à 39°, le temps t cinq minutes, la coagulation complète à la treizième minute, le fibrinogène à 6 gr. 20 par litre.

Cinq semaines plus tard le malade était complètement guéri. Un nouveau photothrombogramme fait le 3 septembre 1941 montre un temps de latence t de douze minutes, la partie moyenne de la courbe assez fortement oblique, la coagulation n'est complète qu'à vingt-trois minutes, le fibrinogène est abaissé à 3 gr. 60 par litre.

Cette observation est particulièrement intéressante, elle montre en effet que chez notre malade la spirochétose s'accompagne d'un chiffre élevé de fibrinogène en même temps que les épreuves d'explo-

ration fonctionnelle du foie dénotent l'absence de tout signe d'insuffisance.

Fait remarquable, au cours de la période de rémission, alors que la maladie n'est pas réellement terminée, le taux du fibrinogène est resté élevé malgré la chute de la température à la normale. Ce n'est qu'au moment de la guérison que le taux du fibrinogène revint à sa valeur physiologique.

Dans deux ictères catarrhaux nous avons trouvé un chiffre bas de fibrinogène, autour de 2 gr. 50 ; l'épreuve du galactose dénotait un certain degré d'insuffisance hépatique.

Chez l'un de nos malades la convalescence s'accompagna d'un certain degré d'anémie et d'un allongement considérable du premier segment du photothrombogramme ; le temps de latence t atteignant dans deux déterminations 15 et 16 minutes.

Chez un cardiaque asystolique nous avons vu évoluer un ictère accompagné de grands phénomènes d'insuffisance hépatique, d'hémorragies, de troubles psychiques, d'élimination exagérée du galactose, tous phénomènes qui, au bout de cinq à six semaines, ont abouti cependant à la guérison.

Durant cette évolution des photothrombogrammes successifs ont montré d'intéressantes modifications :

Un premier examen pratiqué le 20 janvier 1941 en pleine phase d'insuffisance hépatique donnait un taux de fibrinogène de 2 gr. 30 par litre, l'urée sanguine atteignant 2 gr. pour mille. Huit jours plus tard, le 28 janvier 1941, l'ictère était encore très intense,

l'azotémie se maintenait à 0 gr. 85, le taux du fibrinogène était tombé à 1 gr. 60 par litre, le temps de latence t du photothrombogramme était de huit minutes, la durée totale de la coagulation de douze minutes.

Le 19 février 1941, le malade va mieux; il répond aux questions qu'on lui pose, la température est à 36°8, l'urée sanguine est descendue à 0 gr. 20 pour mille, t n'est plus que de trois minutes, la durée totale de la coagulation de sept minutes. Le taux du fibrinogène est remonté à 3 gr. 20. L'amélioration se poursuit par la suite. Le 25 février, la température est à 37°, l'état général est satisfaisant, le taux du fibrinogène atteint 4 gr. 50.

Deux mois et demi plus tard, la guérison s'est maintenue, le taux du fibrinogène est à 5 gr.

Chez un cirrhotique nous avons pu suivre les progrès d'un ictère grave terminal et les modifications du photothrombogramme :

Le 24 avril 1941, alors que l'ictère était à son début, avec une température de 39°, la quantité de fibrinogène par litre de plasma était de 3 gr. 33. Le photothrombogramme donnait un début de coagulation à neuf minutes, une coagulation totale de trente-neuf minutes. Quatre jours plus tard l'état s'était nettement aggravé tandis que la température tombait à 37°, la coagulation débutait à la septième minute pour se terminer à la quarante-huitième, le taux du fibrinogène descendait à 2 gr. 60 pour mille. Un dernier examen pré-agonique fait le 13 juin au lendemain

d'une hématomèse dénotait un taux de fibrinogène à 2 gr. 40 pour mille et une coagulation se développant entre la dix-neuvième et la trentième minute.

CIRRHOSES

Nous avons pu examiner un certain nombre de cirrhoses à différentes phases de leur évolution. Dans les cirrhoses non accompagnées de grands phénomènes d'insuffisance hépatique nous avons trouvé des chiffres variables de fibrinogène mais supérieurs à 3 gr. par litre. Le photothrombogramme est d'allure normale avec un temps de latence *t* de quatre à cinq minutes, une coagulation totale de dix à vingt minutes.

Chez un malade entré à l'occasion d'une poussée d'hépatite à forme ictéro-ascitique, le taux du fibrinogène fut au début très bas, malgré une coagulation relativement rapide (coagulation initiale cinq minutes, coagulation terminale douze minutes).

Six semaines après son entrée, l'ascite avait disparu ainsi que l'ictère. Le foie avait diminué de volume bien que conservant une consistance accrue. L'épreuve du galactose était normale, le taux du fibrinogène était remonté à 2 gr. 40 pour mille, la coagulation s'inscrivant sur le photothrombogramme entre quatre minutes et demie et treize minutes.

Au cours d'une cirrhose cardiaque avec subictère et ascite suivie durant cinq mois, nous avons vu la jaunisse disparaître très rapidement dans l'espace de

huit jours et l'ascite se résorber lentement mais progressivement. Le taux du fibrinogène était, le 26 septembre 1941, à 3 gr. 40 avec un photothrombogramme indiquant un retard marqué de la coagulation : $t =$ quatorze minutes, coagulation totale vingt-huit minutes. Un nouvel examen pratiqué le 3 octobre après la disparition de l'ictère montrait une quantité de fibrinogène un peu inférieure au chiffre précédent 3 gr. 10, mais la coagulation se faisait dans des délais beaucoup plus rapides ($t =$ trois minutes et $T =$ onze minutes).

Par la suite, au fur et à mesure de la résorption de l'ascite et de l'amélioration de l'état du malade, le fibrinogène baisse progressivement (2 gr. 80 le 17 décembre 1941 et 2 gr. 10 le 2 février 1942), tandis que la durée de la coagulation lue sur le photothrombogramme augmentait.

A la phase terminale en pleine insuffisance hépatique les chiffres du fibrinogène trouvés chez les cirrhotiques sont d'ordinaire très bas (1 gr. 60 chez une malade, 1 gr. 40 chez une autre), la durée de la coagulation n'est cependant que peu modifiée.

L'effondrement du fibrinogène à l'approche de la mort chez les cirrhotiques, bien qu'habituel, n'est cependant pas absolument constant. Chez certains malades le fibrinogène n'était que moyennement abaissé (2 gr. 40 et même 3 gr. 60 pour mille); bien entendu il convient de tenir compte dans cette étude du taux du fibrinogène, de l'intervention éventuelle d'une complication terminale. C'est ainsi que chez

une de nos cirrhotiques en pleine insuffisance hépatique une pneumonie terminale avec température à 40° nous paraît expliquer le chiffre élevé du fibrinogène (5 gr. 20 pour mille) trouvé deux jours avant sa mort.

CONCLUSIONS

1° Nous avons appliqué à l'étude de la coagulation sanguine une méthode optique dérivée de celle proposée par LIAN, FRUMUSAN et SASSIER.

Cette méthode fournit un « photothrombogramme » dont l'allure générale est celle d'un S italique avec trois segments : le premier segment est horizontal, le segment moyen est rapidement ascendant, le segment terminal est horizontal.

2° Le profil de cette courbe représentative de la coagulation sanguine est très fortement influencé par les conditions de température de l'expérience. Une température basse étendant la courbe à la fois dans le sens des abscisses (durée de la coagulation) et dans le sens des ordonnées (densité optique ou opacité).

La méthode ne peut donc fournir de données interprétables qu'à la condition de se placer à une température rigoureusement définie.

3° Sous cette réserve la durée du premier segment de la courbe (segment à peu près horizontal) indique assez bien le temps de thrombokinasé.

4° Le temps de prothrombine est beaucoup plus difficile à déduire des coordonnées du photothrombogramme.

5° La quantité du fibrinogène l'est également car la hauteur de l'ordonnée maxima dépend non seulement de la température mais aussi de la durée du temps de latence, c'est-à-dire de la longueur du premier segment.

Il est d'autre part vraisemblable que certaines modifications qualitatives du plasma sanguin entraînent, toutes conditions égales par ailleurs, des différences dans l'opacité du coagulum fibrineux.

La détermination pondérale directe du fibrinogène est à la fois plus simple et plus fidèle que son évaluation optique. Elle présente un grand intérêt pronostic, notamment dans les maladies du foie.

VU : *Le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*

HENRI BÉNARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRAL — Essai d'hématol. pathol., 1843.
- ANDRAL et GAVARRET. — Ext. des *An. de chimie*, nov. 1846, 75.
- BEZANÇON, WEIL (M.-P.) et GUILLAUMIN. — *An. de Méd.*, 1936, 19, 202.
- BLOCH (M.). — *Thèse Doct. en Médecine*, Paris, 1914.
- BORDET (J.) et DELAGE (L.). — *An. Inst. Pasteur*, a) 26, 657, 1912; b) 27, 341, 1913.
- BORDET (J.), RENAUD (E.) et BORDET (P.). — *C.R. Soc. Biol.*, a) 95, 887, 1926; b) 96, 141, 1927.
- BRINKHOUS (K.-M.). — *Am. J. Med. Sc.*, 198, 509, 1939.
- BRINKHOUS (K.-M.), SMITH (H.-P.) et WARNER (E.-D.). — a) *Am. J. Med. Sc.*, 193, 475; b) *Ibid.*, 196, 50, 1938.
- CAROLI (J.), LAVERGNE (H.), LAVERGNE (B.) et BOSCH. — *Paris Méd.*, 29, 75, 1939.
- DOYON (M.). — *J. Physiol. et Pathol. Génér.*, a) 7, 639, 1905; b) mars 1912, 229.
- DOYON (M.), MOREL et KAREFF. — *Soc. de Biol.*, a) 1905, 657; b) 1906, 681.
- FERGUSON (J.-H.). — *Biol. Med.*, 31 : 929, 1934.
- *Ann. Arbor. Mich. : J. of Lab and Clin. Med.*, 24, 273, nov. 1938.
- FIESSINGER (N.). — *Le Sang*, 6, 906, 1932.
- GAUTHIEREAU. — *Thèse de Paris*, 1937.
- LAVERGNE (B.). — *Thèse de Bordeaux*, 1940.

- LIAN (C.), FACQUET (J.), SASSIER et SCHAPIRA. — *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 55, 963, 1939.
- LIAN (C.), FRUMUSAN (P.) et SASSIER. — *Le Sang*, 13, 817, 1939.
- LIAN (C.), SASSIER, FACQUET (J.) et FRUMUSAN (P.). — *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 52, 60A, 1936.
- LEREBoullet (J.). — *Paris Méd.*, 40, 241, 1940.
- MENDELÉEFF. — *Soc. Biol.*, 117, 1.219-1.222, 1934
- MEUNIER (P.). — *C.R. Acad. Sc.*, 211, 668, 1940.
- MEUNIER (P.), HINGLAIS (H.), BOVET (D.) et DREYFUS (A.). — *C.R. Acad. Sc.*, 210, 454, 1940.
- PORTES et VARANGOT. — *C.R. Acad. Sc.*, a) 212, 177, 1941; b) 125, 353, 1941.
- WARNER (E.-D.), BRINKHOUS (K.-M.) et SMITH (H.-P.). — a) *Am. J. Physiol.* 114, 667, 1936; b) *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 37, 628, 1938.
- WEIL (P.-E.). — a) *Presse Méd.*, 673, 1905; b) *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 23, 1.001-1.046, 1906; c) *Le Sang*, 3, 336, 1932.
- WHIPPLE. — *C.R. Acad. Sc.*, 211, 1940, 339.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
TECHNIQUE	15
a) Récolte du sang et sa citration.....	16
b) Recalcification du sang.....	17
c) Mesure optique de l'opacification.....	17
d) Aspect normal du photothrombogramme.....	18
FACTEURS INTERVENANT SUR LA COURBE DU DIAGRAMME.....	21
a) Influence de la température.....	21
b) Influence de la thrombokinase.....	23
Préparation de la thrombokinase.....	23
c) Prothrombine	26
Préparation de la prothrombine.....	26
d) Facteur fibrogène	32
APPLICATION A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE.....	41
Pneumonie	41
Rhumatisme articulaire aigu.....	42
Ictères	44
Cirrhoses	48
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE ARNETTE
